Aus dem Pathologischen Institut der Universität Düsseldorf

(Direktor: Prof. Dr. med. W. Hort)

Morphometrische und zytophotometrische Untersuchungen an der Magenschleimhaut mit hyper-, meta- und neoplastischen Veränderungen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Adalberon S.C. Barreto

1984

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Düsseldorf

(Direktor: Prof. Dr. med. W. Hort)

Morphometrische und zytophotometrische Untersuchungen an der Magenschleimhaut mit hyper-, meta- und neoplastischen Veränderungen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Adalberon S.C. Barreto

1984

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Brüster

Referent
gez.: Prof. Dr. Borchard

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Teschke

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. F. Borchard und
Herrn Prof. Dr.Dr. med. P. Pfitzer möchte ich herzlich
für ihre stetige Unterstützung bei der Arbeit danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. R. Teschke
für seine Hilfe bei der Beschaffung des Materials.

Mein aufrichtiger Dank gilt auch Frau Dr. med. F. Rampelberg
für ihre Hilfe bei der Ausfertigung des Manuskriptes.

Herrn Dipl. Math. Lippert möchte ich an dieser Stelle für
seine Hilfe bei der statistischen Auswertung danken.

Ein Stipendium der brasilianischen Stiftung "Conselho
Nacional de Desenvolvimento Cientifico e Tecnológico -
CNPq" ermöglichte mir den Aufenthalt in der
Bundesrepublik Deutschland.

Inhaltsverzeichnis Seite

1.	Einleitung.	1
2.	Material und Methoden.	3
2.1.	Lichtmikroskopische Untersuchungen.	3
2.2.	Zytophotometrische Untersuchungen.	4
3.	Ergebnisse.	7
3.1.	Lichtmikroskopische Untersuchungen.	7
3.1.1.	Kernabmessung.	7
3.1.2.	Mitoseanzahl.	9
3.2.	Zytophotometrische Untersuchungen.	9
4.	Diskussion.	15
5.	Zusamenfassung.	23
6.	Legenden zu den Abbildungen.	24
7.	Abbildungen und Tabellen.	30
8.	Literaturverzeichnis.	46

1. Einleitung

Die zunehmende Entwicklung der endoskopischen Methoden erlaubt über die Inspektion der Schleimhaut hinaus eine gezieltere histologische und zytologische Untersuchung. Ein früheres Erkennen der Neoplasien sowie eine bessere Einschätzung der präkanzerösen Veränderungen des Magens sind dadurch heute möglich geworden. Neuere karyometrische Untersuchungen haben den Nutzen der Morphometrie für die Einschätzung der Veränderungen im Rahmen der Dysplasie-Karzinom-Sequenz gezeigt (OEHLERT et al., 1975; BOON et al., 1981; RIEMANN et al., 1983). Wie seit längerem bekannt ist, werden Wachstum und Differenzierung der Tumoren durch die genetische Information der DNS mitbestimmt, die in normalen, nicht regenerierenden Körperzellen beim Menschen und bei vielen Säugetieren auffallend konstant ist (BÖHM und SANDRITTER, 1976). Dank der Entwicklung der Spektrophotometrie (CASPERSON, 1936) kann der DNS-Gehalt in isolierten Zellen gemessen werden, was Informationen sowohl über die Ploidie als auch über die Proliferation in einer Zellpopulation zu einem bestimmten Zeitpunkt ergibt. Verschiedene Arbeiten weisen darauf hin, daß Veränderungen in der DNS-Menge im Sinne einer Aneuploidie in einem hohen Prozentsatz der malignen Tumoren beobachtet werden (SANDRITTER, 1952; PFITZER und PAPE, 1973; COELHO und PFITZER, 1974; BÖHM und SANDRITTER, 1975; PFITZER et al., 1976; SCHUMANN et al., 1977).

Allerdings wird dabei ein unterschiedliches Verhalten der Tumoren verschiedener Organe beobachtet: Die malignen differenzierten Schilddrüsentumoren weisen zum Beispiel in der Regel eine normale DNS-Menge auf, während Mamma-Tumoren in etwa 80 % der Fälle aneuploid sind. Gutartige Tumoren zeigen dagegen eine normale diploide DNS-Verteilung wie das entsprechende Muttergewebe.

Diese Arbeit hat zum Ziel, karyometrische Befunde wie Durchmesser, Fläche und Mitosezahl sowie den Verteilungstyp des DNS-Gehaltes in der gesunden menschlichen Magenschleimhaut zu beschreiben und mit den entzündlichen, metaplastischen, hyperplastischen, dysplastischen Veränderungen und den Karzinomen zu vergleichen.

2. Material und Methoden

2.1. Lichtmikroskopische Untersuchungen

Lichtmikroskopisch wurden insgesamt 78 als typisch beurteilte Magenschleimhautproben, darunter 69 gastroskopische Biopsien und 9 operative Magenresektate morphometrisch ausgewertet. Dabei handelte es sich um je 1o Dysplasien der Grade I, II und III (NAGAYAO, 1972/73; GRUNDMANN, 1975 a,b; OEHLERT, 1975, 5 globoide Dysplasien (BORCHARD et al., 1979), 1o intestinale Metaplasien, 5 "borderline lesions", 12 intestinale Karzinome, 4 diffuse Karzinome und 5 Siegelringzellkarzinome (OOTA und SOBIN, 1977). 7 normale Biopsien wurden zum Vergleich herangezogen. Hierzu wurde das Biopsiematerial in herkömmlicher Weise in 1O % neutraler Formalinlösung fixiert, durch einen Einbettungsautomaten (Autotechnicon^{R}) geführt und in Paraffin eingebettet.

In den 3 µm dicken mit Hämatoxilin-Eosin gefärbten Schnitten wurden pro Biopsie die Länge und Breite von jeweils 1oo nebeneinander liegenden, orthograd in der Schnittebene getroffenen Zellkernen gemessen. Von den normalen Fällen und den Biopsien mit intestinaler Metaplasie wurden wegen der homogenen Verteilung der Meßwerte jeweils nur 5o Zellkerne gemessen.

Die Messungen wurden mit dem Okularmikrometer (ZEISS) Kpl. 12.5 x Pl und mit dem 100 X Immersionsobjektiv durchgeführt. Aus den Mittelwerten der Kernabmessungen wurde die mittlere Kernfläche der Drüsenzellen pro Fall nach der Ellipsoid-Formel $A = \pi \cdot a\ b$ errechnet. Aus den Einzelwerten wurde jeweils ein Gruppenmittelwert für die intestinalen Metaplasien, Dysplasien, Karzinome und Normalbefunde mit Standardabweichung und Streuung ermittelt. Die Daten wurden abschließend statistisch ausgewertet. In jeder Gruppe wurde ausserdem die Mitosenzahl in 10 verschiedenen Meßarealen der Integrationsplatte I des Strichplattenrevolvers (ZEISS) Kpl. 10 x bei 4oo-facher Vergrösserung gezählt.

2.2 Zytophotometrische Untersuchungen

Scanningzytophotometrie

Zytologisch, zytophotometrisch und histologisch wurden 41 Fälle untersucht, von Patienten mit normalen Befunden sowie verschiedenen Magenläsionen. Die Präparate wurden durch Auftupfen von 30 gastroskopischen, 6 operativen Magenresektaten und 1 autoptischen Fall gewonnen.
Die Gewebsproben wurden danach für die normale histologische Untersuchung verarbeitet. Außerdem wurden zytologische Bürstenabstriche von 4 weiteren Fällen in die Untersuchung einbezogen.

Die Präparate wurden in der Regel mit Merckofix^{R} fixiert, nach Feulgen gefärbt und in Entellan^{R} eingebettet. Ein Teil der zytologischen Ausstriche mußte nach der Papanicolaou oder May-Grünwald-Giemsa umgefärbt werden durch Behandlung mit Salzsäure-Alkohol (1 : 1).

Die DNA-Absorptionsmessungen wurden mit dem UV-Scanning-Mikroskop-Photometer der Firma Carl ZEISS unter Benutzung des Prozeßrechners PDP-12 bei einer Wellenlänge von 570 nm durchgeführt. Der Durchmesser der Meßblende betrug 0.5 µm, ein Meßfeld entsprach somit beim mäanderförmigen Messen der Kernfläche 0.25 µm^2. Optik: Ultrafluar 100/1.25, Glyzerinimmersion. Durch den digitalen Schnellmeßsatz XD-50 wurden die Gesamtextension in relativen Arbeitseinheiten (AE) und die Fläche der Kerne durch die Zahl der Meßfelder pro Kern registriert. Pro Fall wurden 50 Kerne aufgrund ihrer Größe und Intensität der Färbung ausgewählt, selektiv gemessen und in einem Histogramm zusammengestellt. Von dem Fall MB ♂55 (Abb. 22.8) wurden 100 Kerne wegen des Eindruckes gemessen, daß dieser Tumor aus einem Frühkarzinom hervorgegangen ist. Als diploider Standard 2C wurde ein Wert angenommen, der 10% über dem mittleren Extinktionswert von 10 Lymphozytenkernen liegt und in den Abbildungen unter der Abszisse eingezeichnet ist.

Die histologischen Kontrollen wurden wie beschrieben verarbeitet. Die gutartigen Fälle wurden nach dem Klassifikationsschema der Tabelle 1 gruppiert. Bei Karzinomen wurden die Einteilung nach Lauren und das TNM Klassifikationssystem benutzt.

3. Ergebnisse

3.1 Lichtmikroskopische Untersuchungen

3.1.1 Kernabmessung

Die mittleren Abmessungen (Tab. 2) für die Kernlänge und die Kernbreite der normalen Schleimhaut (Abb. 1 a u. b) betragen am Grübchengrund 6.45 ± o.38 bzw. 3.5o ± o.4o µm. Die durchschnittliche Kernfläche ist damit 17.73 µm².

Bei der intestinalen Metaplasie (Abb. 3 a-c u. 4 a u.b) finden sich Kernabmessungen von 8.83 ± 1.12 bzw. 4.53 ± o.28 µm und eine Kernfläche von 31.41 µm². Diese Messungen zeigen eine Vergrösserung der Kernlänge von 6.45 µm bei normaler Schleimhaut auf 8.83 µm bei intestinaler Metaplasie und der Kernbreite von 3.5o µm auf 4.53 µm. Entsprechend fand sich eine Vergrösserung der Kernfläche von 17.73 µ² auf 31.41 µm². Bei den Fällen einer globoiden Dysplasie (Abb. 9 a u. b) betragen die Kernabmessungen 9.15 ± 1.24 bzw. 4.7o ± o.37 µm und die Kernfläche 37.77 µm².

Bei der leichten reaktiven Hyperplasie (Abb. 2 a u. b) wurde die Kernlänge und Kernbreite mit 7.93 ± o.59 bzw. 4.16 ± o.42 µm, und die Kernfläche mit 25.9o µm² bestimmt.

Bei der schweren reaktiven Hyperplasie (Dysplasie Grad I ((Abb.5.a.b) steigen die Kernabmessungen auf 8.68 ± 1.o2 bzw. 4.77 ± o.49 µm und die Kernfläche auf 32.51 µm^2.

Für die mittelgradig adenomatöse Dysplasie (Dysplasie Grad II) (Abb.6.a.b) liegen diese Maße bei 1o.88 ± 1.51 bzw. 4.35 ± o.66 µm und für die Kernfläche bei 37.17 µm^2.

Bei der schweren adenomatösen Dysplasie "borderline lesion" (Abb.7.a.b) betragen diese Maße für Kernlänge und Kernbreite 11.41 ± o.91 bzw. 4.66 ± o.22 µm und für die Kernfläche 41.76 µm^2.

Die intestinalen Karzinome (Abb.8.a.b) zeigen Kernabmessungen von 1o.28 ± 1.9o µm bzw. 5.2o ± o.9o µm und eine Kernfläche von 41.98 µm^2. Für die diffusen Karzinome (Abb.11ab) finden sich Kernabmessungen von 9.o2 ± 1.48 bzw. 6.o8 ± o.89 µm und eine Kernfläche von 43.o7 µm^2. Fasst man die intestinalen und diffusen Karzinome zusammen, so betragen die Kernabmessungen 9.97 ± 1.85 bzw. 5.42 ± o.95 µm und 42.44 µm^2 für die Kernfläche. Die Siegelringzellkarzinome (Abb.1o.a.b) zeigen Kernabmessungen von 7.16 ± 1.o8 bzw. 4.o7 ± o.84 µm und eine Kernfläche von 22.88 µm^2.

Statistische Auswertung

Bei der Auswertung der Präparate ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p \leqq 0.05$) in der Kernlänge bzw. Kernbreite zwischen der normalen Magenschleimhaut und den verschiedenen Graden der Hyperplasie, Dysplasie und dem diffusen anaplastischen Karzinom.

Für die intestinalen Karzinome findet sich im Vergleich zur normalen Magenschleimhaut ein statistisch signifikanter Unterschied bei der Kernlänge ($p \leqq 0.05$) und bei der Kernbreite ($p < 0.0001$).

Die Siegelringzellkarzinome unterscheiden sich jedoch statistisch nicht in ihrer Kernlänge bzw. Kernbreite von der normalen Magenschleimhaut (Tab. 4 und 5).

3.1.2 Mitoseanzahl

Die Mitoseanzahl am Grunde der Grübchen ist mit zunehmendem Grad der Dysplasie im Vergleich zur normalen Schleimhaut deutlich erhöht (Tab. 2). Bei schwerer reaktiver Hyperplasie in einer intestinalen Metaplasie und globoiden Dysplasien erhöht sich die Mitoseanzahl von 29 auf 41 bzw. von 11 auf 28. Bei den schweren adenomatösen Dysplasien findet sich eine ähnlich hohe Mitosenzahl wie bei intestinalen und diffusen Karzinomen. Die Siegelringzellkarzinome zeigen dagegen sogar eine niedrigere Mitosenzahl als schwere reaktive Hyperplasien.

3.2 Zytophotometrische Untersuchungen

Normale Magenschleimhaut (Abb.24 a).

Von den fünf Kontrollfällen (Abb.13. 1-5) zeigen vier ein Überwiegen der 2C bis 4C Kerne und in drei Fällen kommen einzelne hypertetraploide Kerne vor. Der fünfte Fall weist eine Häufung hyperdiploider Werte (95%) auf. (Abb.13.1). Weiteren Biopsieproben aus anderen Arealen dieser Fälle ergaben als histologische Diagnose für die gesamte Gruppe eine chronische Oberflächengastritis.

Chronische Oberflächengastritis (Abb.24 b).

Der erste der zwei Fälle (Abb. 14.1) zeigt eine Häufung im diploiden Bereich mit einer Streuung der Werte bis in das hyperdiploide Gebiet. Der zweite Fall (Abb. 14.2) ergibt im Histogramm einen Stammlinienwert zwischen 2C und 4C mit breiter Streuung der Werte nach rechts. Beide Fälle zeigen einzelne hypertetraploide Kerne.

Chronische Oberflächengastritis mit leichter reaktiver Hyperplasie (Abb. 24 c).

Der erste der beiden Fälle (Abb. 15.1) zeigt eine Stammlinie im diploiden Bereich und Verbreiterung der Kurve zum hyperdiploiden Gebiet hin. Im Fall eines 54-jährigen Mannes (Abb. 15.2) findet sich dagegen eine Häufung im hypotetraploiden Bereich und einzelne hypertetraploide Kerne.

Chronisch-atrophische Gastritis (Abb. 24 e).

Der erste Fall der fünf CAG (Abb. 16.1) weist eine 2C Häufung mit einer Streuung der Werte bis zum hypertetraploiden Gebiet auf. Zwei weitere Fälle (Abb. 16.2 u.4) zeigen Häufungen zwischen 2C und 4C, der eine mit einzelnen diploiden, der andere mit einzelnen hypertetraploiden Kernen. Ein Fall (Abb. 16.3) zeigt ein Überwiegen der 4C Kerne mit einem kleinen Anteil der hyperdiploiden Kerne und einigen Zwischenwerten.

Der letzte Fall dieser Gruppe (Abb. 16.5) fällt durch Häufungen im hyperdiploiden und hypertetraploiden Bereich, zusätzlich aber auch durch einzelne Zwischenwerte und 6C Kerne auf.

Chronisch-atrophische Gastritis mit leichter reaktiver Hyperplasie

Insgesamt wurden vier Fälle untersucht, die übereinstimmmend DNS-Werte in einer auffallend breiten Verteilung mit Maxima in der S-Phase zeigen. Hinzu kommen einzelne hypertetraploide Kerne (Abb. 17.1-4).

Chronisch-atrophische Gastritis mit schwerer reaktiver Hyperplasie

Zwei von den fünf Fällen (Abb. 18.1 u.3) zeigen eine 2C Häufung und verschieden breite Streuungen der Meßwerte bis zum 4C Bereich. Zwei weitere Fälle (Abb. 18.2 u.5) fallen durch eine breite Streuung der Meßwerte vom hyperdiploiden bis zum hypertetraploiden Gebiet auf. Ein Fall zeigt ein Überwiegen der 2C und 4C Kerne und außerdem einzelne Zwischenwerte sowie oktoploide Kerne (Abb. 18.4).

Reflux-Gastropathie (Abb. 24 d).

Die Histogramme von Magenanastomosen lassen sich in zwei verschiedene Gruppen einteilen. Eine Gruppe mit drei Fällen (Abb. 19.5-7) zeigt eine Stammlinie in der S-Phase

und einzelne hypertetraploide Kerne, während die andere Gruppe mit vier Fällen (Abb. 19.1-4) eine 2C Häufung mit Verbreiterung der Kurve bis zum hypotetraploiden Bereich aufweist. Einer dieser Fälle zeigt auch einzelne hypertetraploide Kerne.

Sondergruppe

Die Messungen an Bürstenabstrichen von zwei Fällen zeigen bei einem 64-jährigen Mann mit einer hochgradig tumorverdächtigen Zytologie und der histologischen Diagnose einer chronischen Oberflächengastritis mit leichter reaktiver Hyperplasie, eine 4C Häufung im Histogramm und einzelne Meßwerte im hypooktoploiden Bereich (Abb. 20). Bei einem 60-jährigen Mann wurde zweimal bei fehlenden strukturellen Anomalien im Drüsenaufbau die histologische Diagnose einer schweren adenomatösen Dysplasie, "borderline lesions", gestellt. Dagegen sprach die zytologische Diagnose für Tumorzellen eines Adenokazinoms. Die Meßwerte dieses Falles zeigen Häufungen im 4C und 8C Bereich. Ausserdem finden sich Zwischenwerte sowie einzelne hyperoktoploide Kerne (Abb. 21 u. 24 f u. g).

Karzinome (Abb. 24 h u. i).

Eine Gruppe mit vier Fällen (Abb. 22. 1,6,7,8) zeigt Werte, die zwischen dem hypertetraploiden und oktoploiden Gebiet liegen. Höherploide Kerne kommen vereinzelt vor. Zwei weitere Fälle weisen eine Stammmlinie im 8C Bereich auf sowie einen kleinen Anteil an Meßwerten zwischen 4C und 8C. Außerdem finden sich vereinzelt höhere DNS-Werte (Abb. 22. 3.u.5).
Ein Fall zeigt ein Überwiegen der 4C Kerne und einzelne Meßwerte vom hypertetraploiden bis zum hyperoktoploiden Bereich (Abb. 22. 2). Das Adenokarzinom aus dem Obduktionsmaterial (Abb. 22. 4) zeigt eine kleine Häufung im hypertetraploiden Bereich und eine sehr breite aneuploide Streuung der Meßwerte bis 64C.

Lymphom des Magens (Abb.12.a.b)

Im Histogramm eines Magenlymphoms niederer Malignität (Abb. 23) findet sich eine deutliche hypo- bis hypertetraploide Stammlinie.

Mittelwert des DNS-Gehaltes und histologische Diagnose

Errechnet man trotz aller theoretischen und methodischen Vorbehalte die Mittelwerte aller DNS-Messungen der Einzelfälle, so zeigt sich (Tab. 3), daß die histologischen Gruppen der reaktiven Veränderungen einen DNS-Mittelwert im hyperdiploiden und hypotetraploiden Bereich aufweisen.

Ein normaler Magen und ein Fall mit chronischer Oberflächengastritis zeigen demgegenüber einen DNS-Mittelwert im hypodiploiden Gebiet. Bei zwei Fällen einer chronisch-atrophischen Gastritis, einmal begleitet von einer schweren reaktiven Hyperplasie, findet sich ein hypertetraploider Meßwert. Bei einem Fall mit zytologisch hochgradigem Tumorverdacht (Pa. IV) zeigt sich ebenfalls ein hypertetraploider DNS-Mittelwert. Bei den schweren adenomatösen Dysplasien und bei dem Lymphom-Fall liegen diese Werte immer zwischen 4C und 6C. Unter den Karzinomen lagen ein Fall ebenfalls zwischen 4C und 6C, drei Fälle zwischen 6C und 8C und vier Fälle im hyperoktoploiden Bereich.

4. Diskussion

Magenkarzinome können heute durch die Kombination von histologischen und zytologischen Untersuchungen zu etwa 99,8 % erkannt werden (DEKKER und TYTGAT, 1977). Demgegenüber ist die Klassifikation der Dysplasien als "präkanzeröse Veränderung" zur Zeit noch umstritten. Infolge diagnostischer Schwierigkeiten (NAGAYO, 1973; OEHLERT, 1975; GRUNDMANN, 1975; CORREA, 1983; MING, 1979 und BORCHARD, 1979). Vor allem wegen der klinischen Bedeutung dieser Veränderungen sind hier weitere Untersuchungen mit neuen methodischen Ansätzen erforderlich. Die Arbeiten von OEHLERT et al. (1975), BOON et al. (1981) und RIEMANN et al. (1983) zur Morphometrie der Magenschleimhaut zeigen, dass die histologischen Strukturveränderungen in der Regel mit einer Kerngrössenzunahme einhergehen. Daher ist besonders die Bestimmung der Kerngröße für die Beurteilung des Dysplasie-Grades bedeutsam.

Bei unseren morphometrischen Beobachtungen an 78 Fällen stellten wir fest, daß es bei den reaktiven, metaplastischen und neoplastischen Veränderungen zu verschiedenen Kernveränderungen kommt, die sich mit zunehmendem Schweregrad der Läsionen in einer Zunahme der durchschnittlichen Länge, Breite und Fläche äußert.

So beträgt zum Beispiel die Flächenzunahme bei den leichten reaktiven Hyperplasien 73 % und steigt bei den intestinalen Metaplasien auf 88 %, bei den schweren reaktiven Hyperplasien auf 91 %, bei den globoiden Dysplasien auf 1o6 %, bei den mittelgradigen adenomatösen Dysplasien auf 1o4 %, bei den schweren adenomatösen Dysplasien auf 117 %, bei den intestinalen Karzinomen auf 118 % und bei den diffusen Karzinomen auf 121 % an. Besonders ausgeprägt ist die Zunahme somit bei den schweren adenomatösen Dysplasien ("borderline lesion") sowie bei den Karzinomen des intestinalen und diffus-anaplastischen Typs. Im Gegensatz dazu zeigen die Siegelringzellkarzinome im Vergleich mit der normalen Schleimhaut nur leicht vergrösserte Kernabmessungen bzw. Kernflächen.

Dieses Ergebnis könnte damit zusammenhängen, daß die Zellkerne in Siegelringzellkarzinomen durch den Druck der intrazellulären Schleimmassen deformiert werden. Für diese Deutung spricht die Beobachtung, daß in gemischten Tumoren aus diffus-anaplastischen und Siegelringzellen die ersten relativ grosse, letztere aber kleinere Zellkerne zeigten. Wegen der komplexen Morphogenese der Karzinome des Magens sind die Ergebnisse bei diesem Organ vielschichtiger als im Dickdarm, wo im Rahmen der

Dysplasie-Karzinom-Sequenz ebenfalls eine Kerngrößenzunahme beobachtet wurde (BORCHARD und SCHWERMANN, 1982).

Die Mitosenzahl gilt als wichtiger Parameter für die Proliferationsaktivität von Tumoren und wurde von OEHLERT et al. (1979) für die verschiedenen Dysplasie-Grade in Bezug auf die gesamte Grübchenlänge angegeben. Wir haben den Mitoseindex in unserem Untersuchungsgut aus Gründen der Vergleichbarkeit mit Tumoren, in denen die Grübchenstruktur zerstört ist, auf die Fläche von etwa zwei normalen Grübchen der Corpusregion bezogen. Dabei zeigt sich, dass die proliferativen Veränderungen eine nahezu doppelt so hohe Mitosenzahl aufweisen wie die reaktiven Läsionen.

Unter den wichtigen proliferativen Veränderungen heben sich die mittelgradige adenomatöse Dysplasie (Dysplasie Grad II) und insbesondere die schwere adenomatöse Dysplasie ("borderline-lesion") heraus, die beide eine nur etwas geringere Mitosenzahl als die diffusen und intestinalen Karzinome aufweisen.

Daß die diffus-anaplastischen Karzinome den höchsten Mitosenindex haben, korreliert hier gut zum Grad der Entdifferenzierung. Aber auch hier fallen die Siegelringzellkarzinome mit einem relativ niedrigen Mitoseindex aus dem Rahmen. Möglicherweise hänge das damit zusammen, daß die Siegelringzellen wegen ihres grossen Zell-Volumens eine geringere Zelldichte aufweisen, möglicherweise aber auch damit, daß die

Mitosen von Siegelringzellen schneller ablaufen. Die niedrige Mitoserate bei Siegelringzellkarzinomen kann jedoch nicht als Hinweis auf eine günstigere Prognose angesehen werden.

Auch die Zytophotometrie lässt sich neben den bisher erwähten morphometrischen Methoden für die Untersuchung der Magenschleimhautveränderungen einsetzen. Sie zeigt typische Unterschiede im DNS-Gehalt besonders bei den malignen Zellen. Für diese Untersuchungen gibt es zwei verschiedene Typen von Zytophotometern: Das Scanningzytophotometer zur Messung der Kerne auf Objektträgern und das Durchflusszytophotometer für Kernsuspensionen. Beiden Methoden der quantitativen DNS-Messung sind aber Grenzen gesetzt, da viele der Strukturveränderungen in den Chromosomen wie zum Beispiel Inversionen und Ringbildung keine oder sehr geringe Änderungen der DNS-Menge zur Folge haben und nur durch Chromosomen-Analyse entdeckt werden können. Darüber hinaus informiert sie nur über quantitative, aber nicht über die qualitativen Aspekte der DNS. Die Interpretation der DNS-Zytophotometrie bringt ausserdem Probleme in Bezug auf die Zellkinetik mit sich. Jeder Kern kann innerhalb einer der Phasen G_1, S oder G_2 gemessen werden, da im allgemeinen keine morphologischen Unterschiede während der verschiedenen Phasen auftreten.

Daraus kann man schließen, daß allein für nichtwachsende Zellklone ein Histogramm mit nur einem Gipfel resultiert. Ein asynchron wachsender Zellklon muss aus drei Fraktionen bestehen, die im Histogramm in der Regel durch zwei Gipfel mit Zwischenwerten in Erscheinung treten. Andererseits kann man auch nicht unterscheiden, ob es Zellen der G_2-Phase, Zellen eines normalen Gewebes oder Zellen der G_1-Phase eines Tumors mit tetraploidem Chromosomensatz sind. Ebenso können Zwischenwerte sowohl Kerne in der Synthese-Phase als auch Kerne mit aneuploidem Chromosomensatz sein. Unsere Ergebnisse der Scanningzytophotometrie zeigen, daß DNS-Verteilungen zwischen Hyperdiploidie und Hypotetraploidie in 90 % der Fälle mit reaktiven Zellveränderungen gefunden werden. Dies dürfte durch die DNS-Synthese während der Regeneration bedingt sein. Zwei Fälle mit chronisch-atrophischer Gastritis zeigten aneuploide DNS-Mittelwerte, während histologische Hinweise auf eine Dysplasie fehlten. Insgesamt kann somit festgestellt werden, daß die Scanningzytophotometrie als diagnostisches Mittel bei reaktiven Veränderungen der Magenschleimhaut in unserem Material keine genaue Korrelation mit den histologischen Befunden aufweist.

In unserem Untersuchungsgut hatten wir keine Gelegenheit, Magenfrühkarzinome zytophotometrisch zu analysieren.

Bei diesen frühen Tumorstadien zeigte INOKUCHI et al. (1983) mittels Scanningzytophotometrie jedoch an Schnittpräparaten, daß die DNS-Verteilung mit dem Wachstumstyp und darüber hinaus mit der Prognose korreliert ist. Es scheint so, als könnten Magenfrühkarzinome mit höherem Malignitätsgrad durch die Zytophotometrie zuverlässiger abgegrenzt werden.

Bei unseren wenigen, als Kontrolle einbezogenen Karzinomfällen fanden wir eine ausgeprägte Aneuploidie, die jedoch keine Korrelation zwischen DNS-Verteilung und Differenzierungsgrad, sowie Metastasenhäufigkeit in regionalen Lymphknoten zeigte.

Von differentialdiagnostischer Bedeutung ist in diesem Zusammenhang ein Fall mit einer hochgradig tumorverdächtigen Zytologie und negativer Histologie sowie ein Fall, bei dem zweimal die histologische Diagnose einer "borderline lesion" gestellt wurde, während die zytologische Untersuchung im Bürstenabstrich Tumorzellen eines Adenokarzinoms ergab. Die Scanningzytophotometrie zeigt in beiden Fällen eine deutliche Aneuploidie, mit Werten die zwischen 4C und 8C liegen, wobei eine leichte Häufung im Bereich von 6C im Fall der "borderline lesion" ausgeprägter ist als im Fall der "Oberflächengastritis". Das Histogramm der "borderline lesion" unterscheidet sich kaum von Histogrammen von Karzinomen.

Die Effektivität der Scanningzytophotometrie bewiesen PFITZER u. PAPE (1975) in der frühzeitigen Entdeckung von präkanzerösen Veränderungen mit ihrer begrenzten Zellzahl an Leukoplakiezellen der Mundschleimhaut. Demgegenüber sind aneuploide Histogramme in Dysplasien der Portio (SAASE-HOPPE, 1984) beschrieben worden. Auch bei angeborenen Naevi treten aneuploide Läsionen auf (SCHUMANN, 1984), die bei diesen langsam regenerierenden Geweben nicht auf Synthesewerten beruhen können.

Die Durchfluss-Zytophotometrie, die in dieser Arbeit nicht zur Anwendung kam, erlaubt es, eine große Anzahl unselektierter Kerne innerhalb einer kurzen Zeit zu registrieren. Sowohl diese Methode, als auch die Scanningzytophotometrie haben jedoch Vor- und Nachteile, die sich aus der benötigten Zeit und der Selektivität der Registrierungen ergeben. Durch eine Kombination beider Methoden lassen sich aber diese Nachteile vermindern (PFITZER et al., 1978).
Bei Fällen, in denen die routinemässige zytologische Untersuchung keine eindeutige Klärung ergibt, könnte sich die Durchfluss-Zytophotometrie als wichtiges diagnostisches Hilfsmittel erweisen, sofern ausreichend pathologisches Zellmaterial zur Verfügung steht. Für feste Tumoren wurden erst vor kurzer Zeit geeignete Präparations-Verfahren entwickelt (KREIDLER, 1976; STECHER et al., 1976; SCHUMANN et al., 1978).

Die mit der Durchfluss-Zytophotometrie gewonnenen Ergebnisse von verschiedenen Autoren (SCHWABE et al., 1974; KRUG et al., 1978; PETROVA et al., 198o und PFITZER et al., 198o) zeigen, daß ein hoher Prozentsatz der Magenkarzinome einen Gipfel im diploiden Bereich aufweist. Andererseits demonstrierte CAPURSO et al., (1982) mit der gleichen Methode, daß offenbar auch in ca. 5O % der Fälle mit chronisch-atrophischer Gastritis eine Aneuploidie vorliegt. Ähnliche Ergebnisse legte WITTE et al (1977) an insgesamt 122 Fällen vor, in welchen mittels Durchfluss-Zytophotometrie an endoskopisch gewonnenen Zellsuspensionen von Bürstenabstrichen der nicht-karzinomatösen Magenschleimhaut Messungen durchgeführt wurden. In etwa der Hälfte der Fälle war eine unverdächtige DNS-Verteilung gefunden worden. Daraus ergibt sich, daß auch die Durchfluss-Zytophotometrie eine Aufgabe als Screening-Methode in fraglichen Fällen bekommen könnte.

Zusammenfassend muß festgestellt werden, daß die morphometrischen Untersuchungen an hyper-, meta- und neoplastischen Veränderungen der Magenschleimhaut neue Einblicke in die Unterschiede und Gemeinsamkeiten zwischen diesen Läsionen gewährt haben. Vermutlich werden diese Methoden bei der endgültigen Klassifikation der Dysplasien eine wesentliche Rolle spielen.

5. Zusammenfassung

Lichtmikroskopisch wurden von 78 Magenschleimhautproben die Kernbreite, Kernlänge, Kernfläche und Mitosenzahl morphometrisch ausgewertet. Es handelte sich um 7 Proben normaler Magenschleimhaut, 1o Dysplasien (Grad I, II und III), 5 globoide Dysplasien, 1o intestinale Metaplasien, 5 "borderline lesions", 12 intestinale Karzinome, 4 diffuse Karzinome und 5 Siegelringzellkarzinome.
Die vorgelegten Messungen ergeben, daß es im Verlauf der Kanzerisierung von der normalen Schleimhaut über die Dysplasien bis hin zum intestinalen Karzinom zu einer deutlichen Zunahme von Länge, Breite und Fläche der Zellkerne sowie der Mitosen kommt. Beim Siegelringzellkarzinom sind diese Kernveränderungen weniger stark ausgeprägt.
Von weiteren 41 Fällen wurden zytophotometrisch die DNS-Histogramme an Tupfpräparaten bestimmt. In ca. 90 % der reaktiven Veränderungen werden DNS-Verteilung zwischen Hyperdiploidie und Hypotetraploidie gefunden. Bei zwei Fällen mit chronisch-atrophischer Gastritis fanden sich aneuploide DNS-Werte. Bei allen 8 Karzinomfällen fanden wir eine ausgeprägte Aneuploidie. Bemerkenswert waren histologische Grenzfälle zwischen Adenomen und Karzinomen, in denen die Zytologie und Zytophotometrie bereits für eine Malignisierung sprachen.

6. Legenden zu den Abbildungen

Abb. 1: a) Normale Corpusschleimhaut mit regelrechtem Grübchen (HE, 145x).

b) Ausschnitt aus a): Normales Grübchen mit kleinen basalständigen Zellkernen und reichlich cytoplasmatischem Schleim in den Grübchenzellen (HE,740x).

Abb. 2: a) Leichte regeneratorische Hyperplasie mit elongierten Grübchen, die leicht geschlängelt erscheinen(HE, 145x).

b) Epithel mit ein bis zwei Reihen von palisadenartig aufgeschichteten Zellkernen und sehr kleinen apicalen Sekrettröpfchen (HE, 740x).

Abb. 3: a) Reife intestinale Metaplasie mit apicaler Differenzierung von enteralen Saumzellen sowie Becherzellen und einem"dunklen indifferenten" Epithel in den basalen Krypten (HE, 145x).

b) Stärkere Vergrößerung der intestinalen Saumzellem mit palisadenartig aufgestellten Zellkernen, die gegenüber denen des normalen Grübchenepithels deutlich vergrößert sind (HE, 740x).

c) Kryptenbasis mit relativ großen Zellkernen und einzelnen Becherzellen. Eine Saumzelldifferenzierung liegt hier noch nicht vor (HE, 740x).

Abb. 4: a) "Dunkles indifferentes" Epithel mit herdförmiger intestinaler Differenzierung, als Ausdruck einer regeneratorischen Hyperplasie bei intestinaler Metaplasie, die vermutlich im Bereich einer abgeheilten Erosion entstanden ist.. Eine oberflächliche Saumzell-

differenzierung liegt nicht vor. Der Befund könnte als fraglich leichte Dysplasie eingestuft werden (HE, 145x).

b) Ausschnittvergrößerung aus a): Sogenanntes dunkles, indifferentes Epithel mit einzelnen Becherzellen und soeben beginnender apicaler Differenzierung von intestinalen Bürstensäumen. Man beachte die deutlich Anisomorphie der Epithelien (HE, 740x).

Abb. 5: a) Schwere, regeneratorische Hyperplasie (fragliche Dysplasie Grad I) bei Refluxgastropathie. In elongierten Grübchen ein z.T. mehrreihiges, hochprismatisches Drüsenepithel mit stark vergrößerten Zellkernen und weitgehend fehlenden, apicalen Sekrettröpfchen (HE, 145x).

b) Ausschnittvergrößerung aus a): Bläschenförmig vergrößerte Zellkerne mit prominenten Nukleolen. Polare Ausrichtung leicht gestört (HE, 740x).

Abb. 6: a) Adenomatöse Dysplasie, Grad II, Biopsie wahrscheinlich aus einem tubulären Adenom; basophiles Stäbchenepithel mit zwei bis drei Reihen von dicht gepackten, hyperchromatischen, stark elongierten und abgeplatteten Zellkernen (HE, 145x).

b) Ausschnittsvergrößerung aus a) mit stark elongierten, hyperchromatischen Zellkernen und herdförmiger Ausdifferenzierung von Paneth'schen Körnerzellen (HE,740x)

Abb. 7: a) „Borderline lesion" mit unregelmäßig gestalteten, z.T. fraglich verzweigten Drüsenschläuchen, die von einem mehrreihigen, hochprismatischen , z.T. polsterbildenden Epithel ausgekleidet werden. Basale Retentionscysten (HE, 145x).

b) Ausschnittsvergrößerung aus a): Stark vergrößerte Zellkerne mit z.T. prominenten Nukleolen sowie z.T. Mißverhältnis zwischen Kern und Zytoplasma. Keine Differenzierung von Sekrettropfen (HE, 740x).

Abb. 8: a) Hochdifferenziertes, intestinales Adenokarzinom mit etwas unregelmäßig erweiterten, z.T. auch verzweigten Drüsenschläuchen und einem mehrreihigen, hochprismatischen Drüsenepithel (HE, 145x).

b) Ausschnittsvergrößerung aus a): Bis zu dreireihiges Epithel mit stark wechselnder Reihigkeit der Zellkerne und bläschenförmig aufgetriebenen Zellkernen. Stark elongierte Zellkerne mit Hyperchromasie, Polymorphie und prominenten Nukleolen (HE, 740x).

Abb. 9: a) Globoide Dysplasie mit dilatierten Drüsen und dicht gelagerten Epithelien, die reichlich Schleim enthalten (HE, 145x).

b) Ausschnittsvergrößerung aus a): Stark schleimhaltiges Drüsenepithel mit vereinzelten Mitosen (obere Bildhälfte) und z.T. bläschenförmig aufgetriebenen Zellkernen, von denen einzelne prominente Nukleolen enthalten (HE, 740).

Abb.10: a) Diffuses Magenkarzinom mit nur noch wenigen, oberflächlich erhaltenen Grübchenstrukturen. Im Tumorgewebe kommen Siegelringzellen vor (HE, 145x).

b) Ausschnittsvergrößerung aus a) mit unterschiedlich großen Siegelringzellen und vereinzelten diffus anaplastischen Zellen. Einige der Siegelringzellen zeigen marginale kompakte Zellkerne andere aufgelockerte stark vergrößerte Zellkerne mit prominente Nukleolen (HE, 740x).

Abb.11: a) Diffus anaplastisches Magenkarzinom mit dichter, tumoröser Infiltration der Mukosa. Zellkerne stark hyperchromatisch und bläschenförmig aufgelockert (HE, 145x).

b) Ausschnittsvergrößerung aus a): Die Kernpolymorphie und die prominenten Nukleolen werden deutlich (HE,740x).

Abb.12: a) Malignes Lymphom vom mittleren Malignitätsgrad (vorwiegend zentrozytisches, z.T. auch zentroblastisches Lymphom nach der Kiel-Klassifikation. Weitgehender Schwund der Drüsen infolge eines destruierenden Wachstums des Lymphoms (HE, 145x).

b) Ausschnittsvergrößerung aus a): Das Lymphom stellt sich mit zahlreichen, z.T. gekerbt erscheinenden Kernen dar (Cleaved cells). Die Destruktion der erhaltenen Grübchen durch das Lymphom ist deutlich (HE, 740x).

Abb.13: DNS-Histogramm der normalen Magenschleimhaut.

Abb.14: DNS-Histogramm bei zwei Fällen mit chronischer Oberflächengastritis.

Abb.15: DNS-Histogramm bei zwei Fällen mit chronischer Oberflächengastritis und leichter reaktiver Hyperplasie

Abb.16: DNS-Histogramm bei 5 Fällen mit chronisch-atrophischer Gastritis.

Abb.17: DNS-Histogramm bei 4 Fällen mit chronisch-atrophischer Gastritis und leichter reaktiver Hyperplasie.

Abb.18: DNS-Histogramm bei 5 Fällen mit chronisch-atrophischer Gastritis und schwerer reaktiver Hyperplasie.

Abb.19: DNS-Histogramm bei 7 Fällen mit Billroth-II-Resektion geordnet nach post-operativem Intervall.

Abb.20: DNS-Histogramm eines verdächtigen Abstrichs (Pap.IV) mit negativer Histologie (Oberflächengastritis).

Abb.21: DNS-Histogramm bei einem Fall mit schwerer adenomatöser Dysplasie („Borderline lesion").

Abb.22: DNS-Histogramm bei 8 Fällen mit Magenkarzinom.

Abb.23: DNS-Histogramm eines Magenlymphoms.

Abb.24: a) Zellverband einer normalen Magenschleimhaut mit geringer Variationsbreite der Kerne.(Feulgen, 500x).

b) Zwei 2C Kerne und ein deutlich vergrößerter entrundeter 4C Kern bei chronischer Oberflächengastritis.(Feulgen, 500x).

c) Mehrere unterschiedlich große Kerne mit regelrechter Chromatinatruktur bei chronischer Oberflächengastritis mit leichter reaktiver Hyperplasie.(Feulgen, 500x).

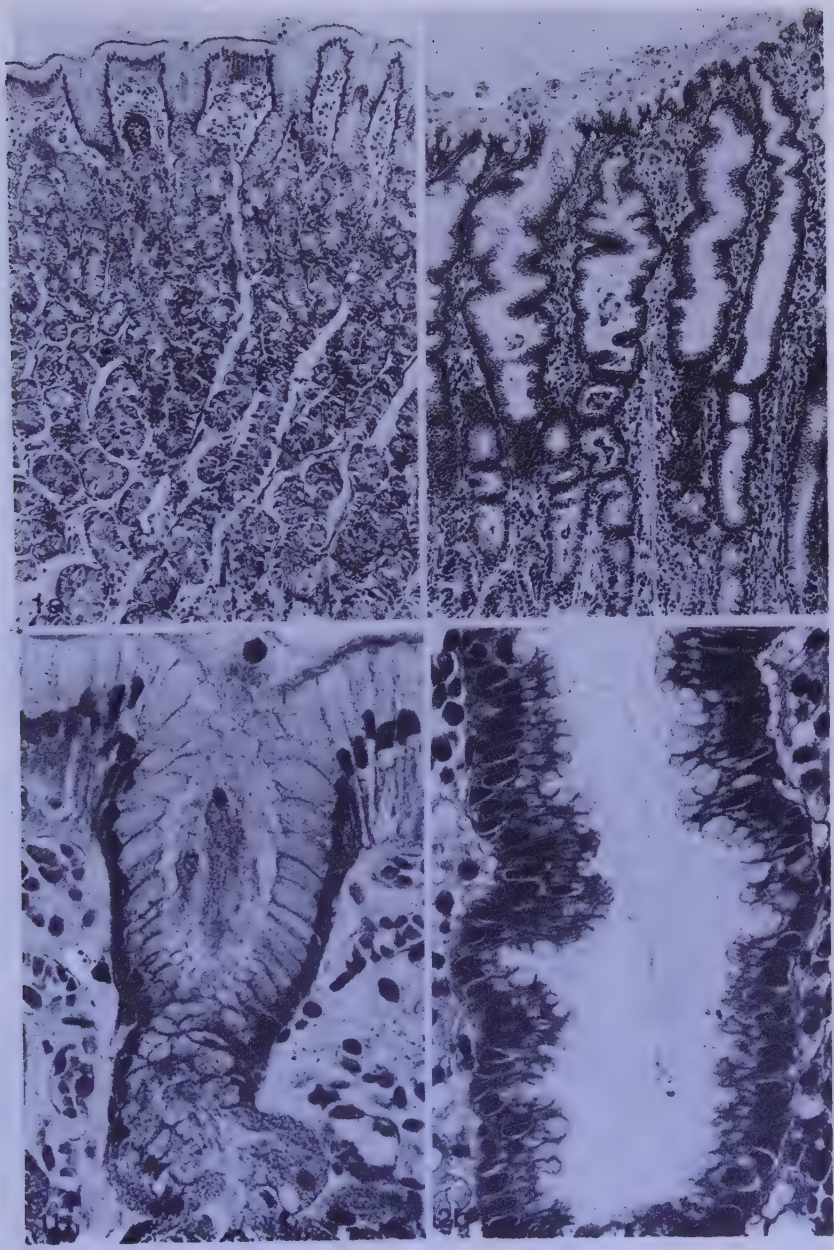
d) Gruppe von 2C-4C Kerne mit fein-granulierter Chromatinstruktur bei Refluxgastropathie.(Feulgen, 500x).

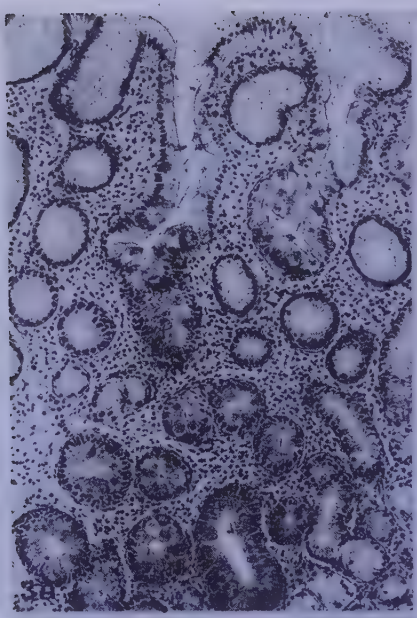
e) Lockerer Zellverband z.T. mit mässiger Anisokaryose und Polymorphie der Kerne Teil mit dichter Chromatinstruktur und betonten Nukleolen bei chronisch-atrophischer Gastritis.(Feulgen, 500x).

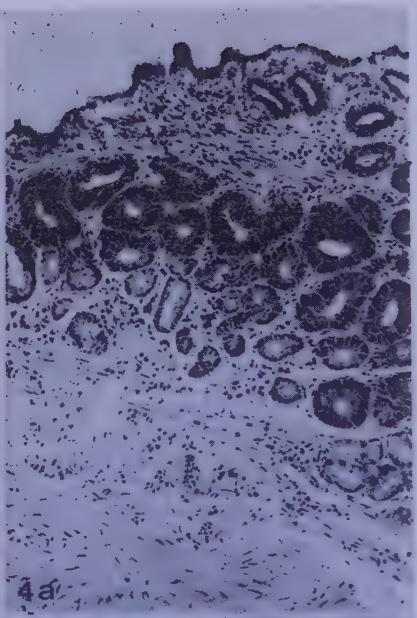
f u.g) Kleine Zellverbände mit deutlicher Anisokaryose und Polymorphie der Kerne mit unregelmässiger Chromatinstruktur sowie vermehrten und vergrößerten Nukleolen bei „borderline lesion" (Feulgen, 500x).

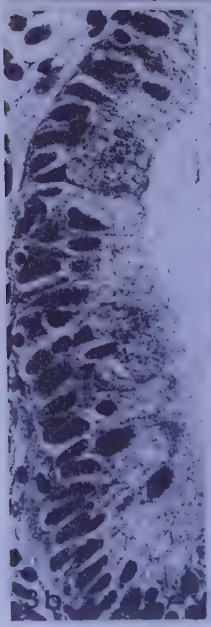
h) Zwei hochploide atypische Kerne mit unregelmässiger Chromatinstruktur und auffallenden Nukleolen bei Adenokarzinom.(Feulgen, 500x).

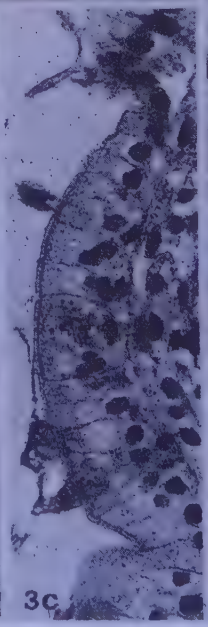
i) Gruppe von Tumorzellen mit starker Anisokaryose und Polymorphie der Kerne. Hochploider entrundeter stark hyperchromatischer Kern mit mehreren vergrößerten Nukleolen bei Adenokarzinom. (Feulgen, 500x).

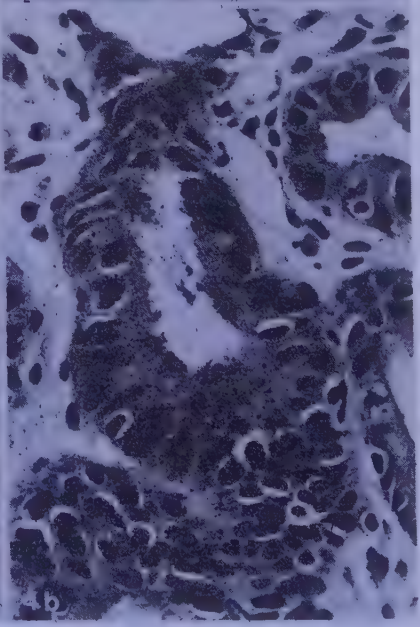


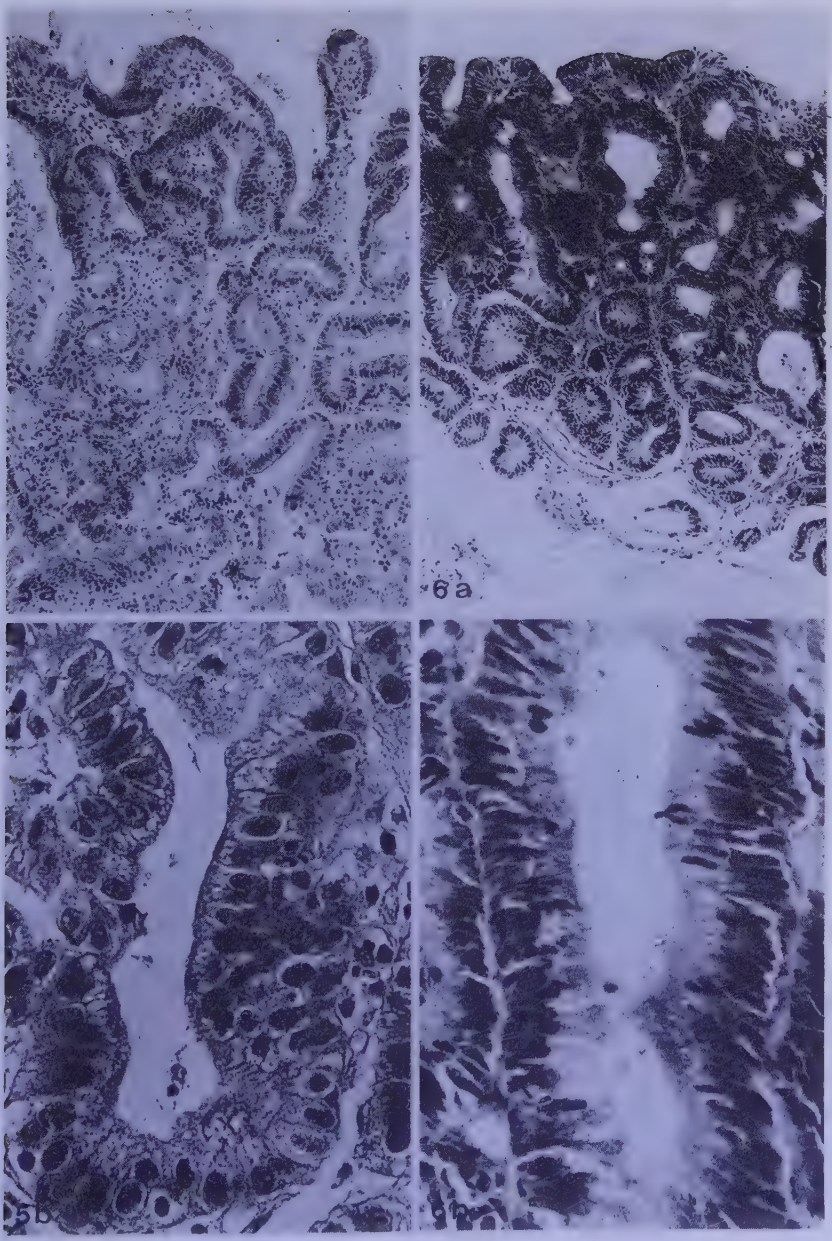

3a

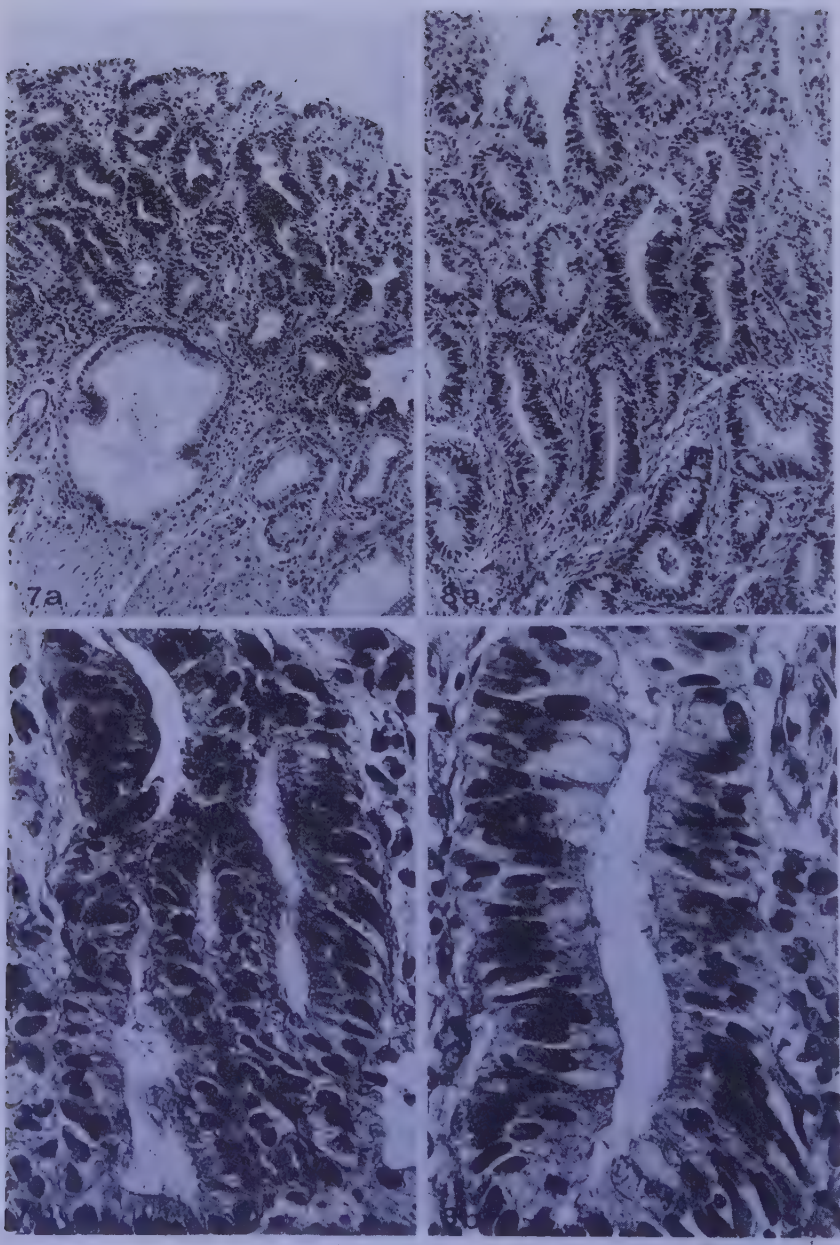

4a

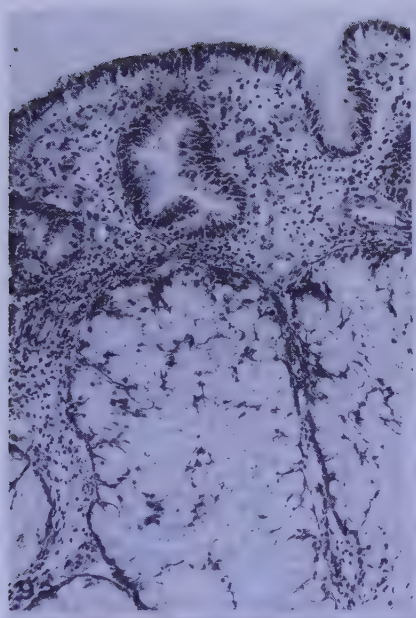

3b


3c

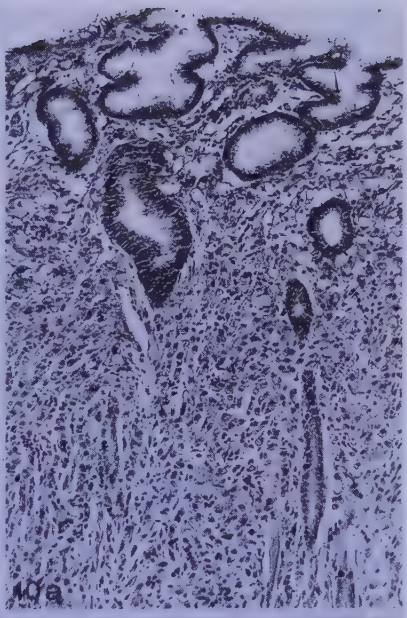

b


5a
6a
5b
6b

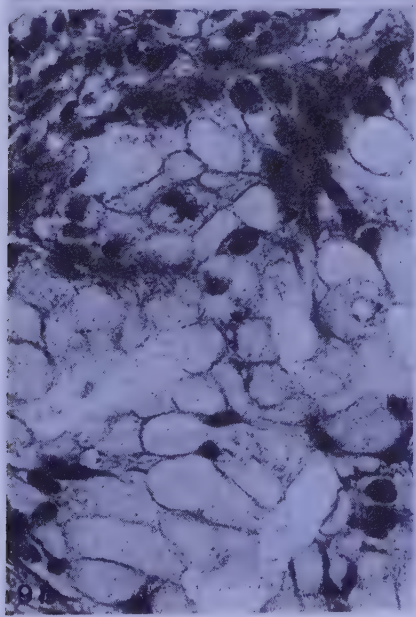

7a
8a
7b
8b



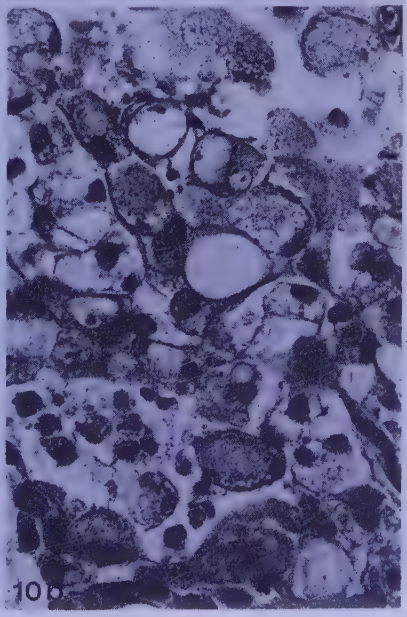
9a



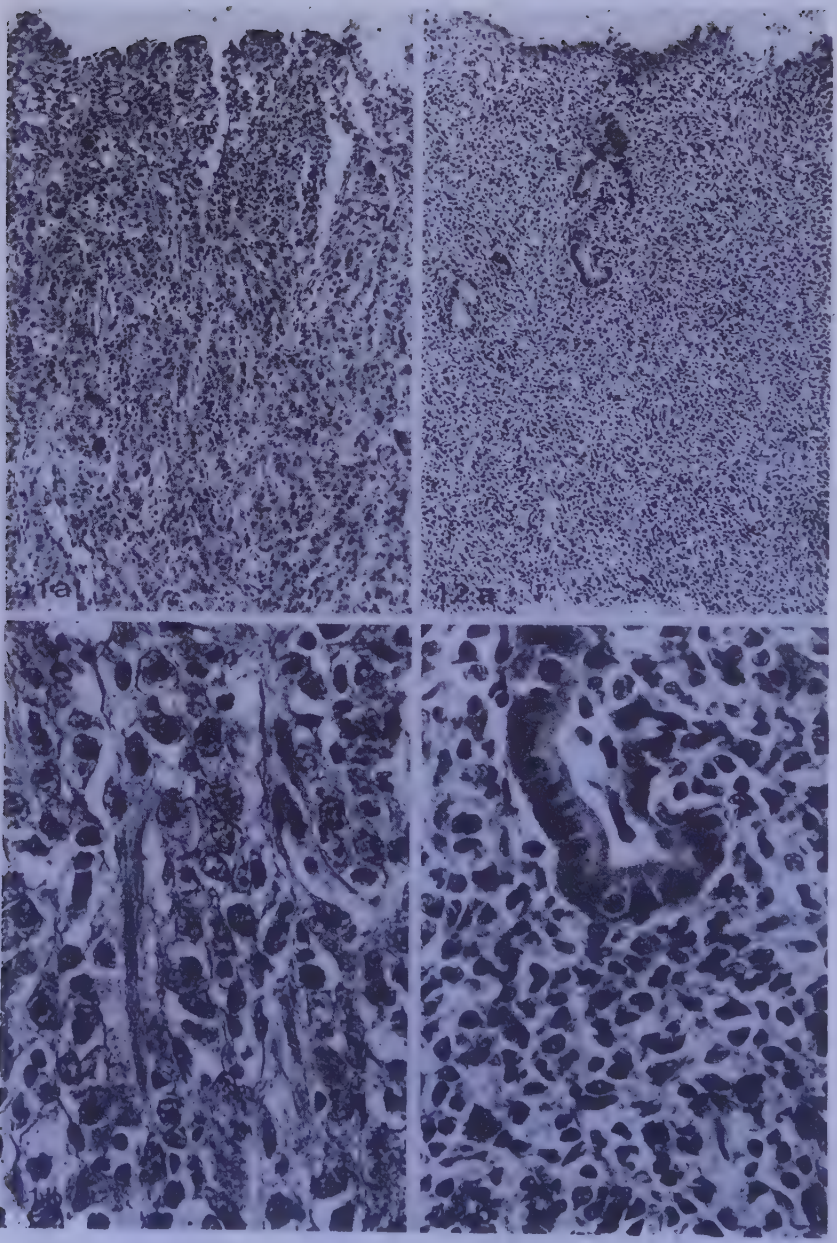
10a

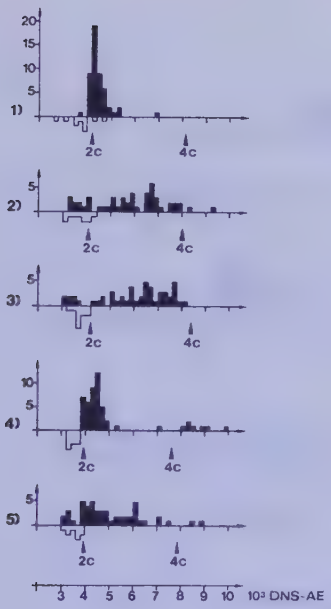


9b



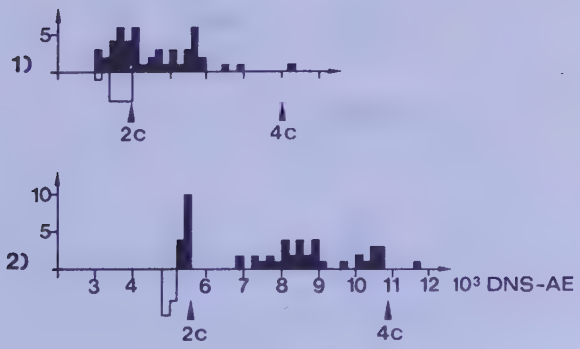
10b


1a
2a



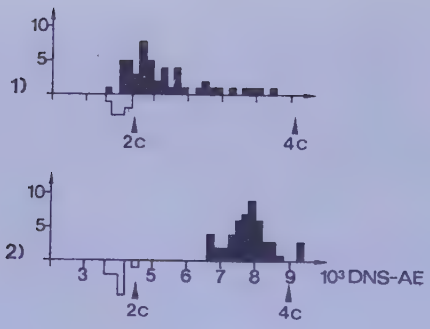
DNS-Histogramm der normalen Magenschleimhaut

13



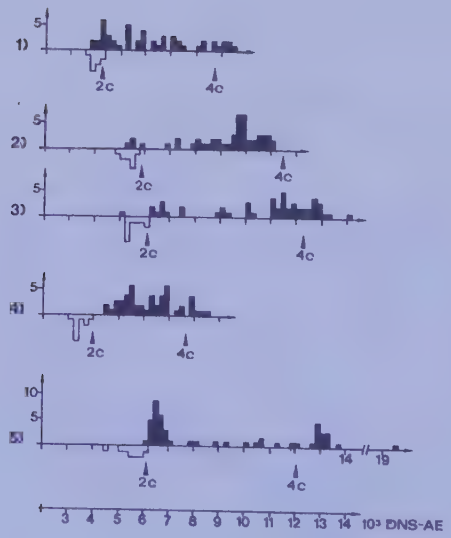
DNS-Histogramm bei 2 Fällen mit chronischer Oberflächengastritis

14



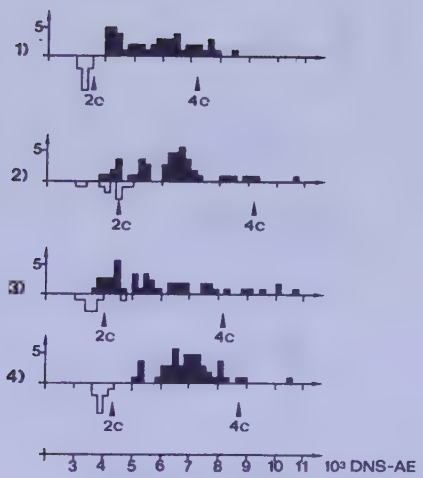
DNS-Histogramm bei 2 Fällen mit chronischer Oberflächengastritis und leichter reaktiver Hyperplasie

15



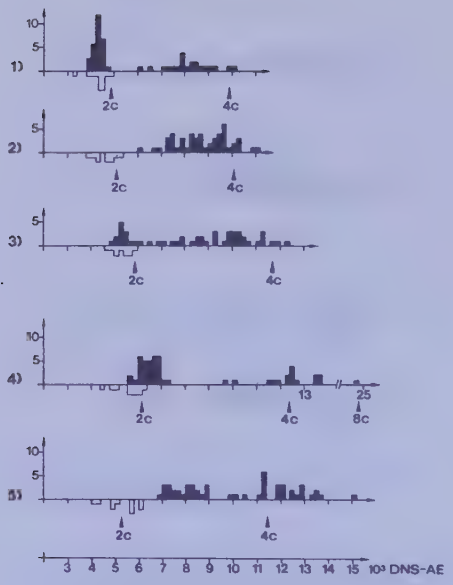
DNS-Histogramm bei 5 Fällen mit chronisch-atrophischer Gastritis

16



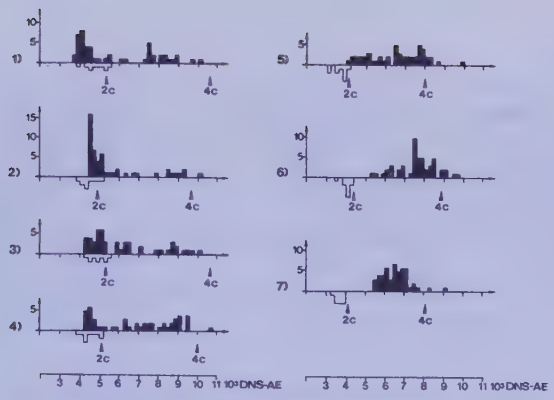
DNS-Histogramm bei 4 Fällen mit chronisch-atrophischer Gastritis und leichter reaktiver Hyperplasie

17



DNS-Histogramm bei 5 Fällen mit chronisch-atrophischer Gastritis und schwerer reaktiver Hyperplasie

18

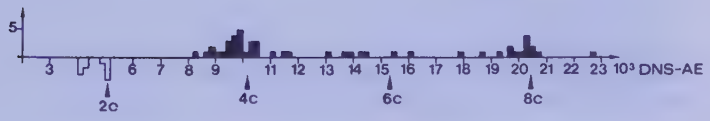


DNS-Histogramm bei 7 Fällen mit Billroth-II-Resektion geordnet nach post-operativem Intervall.

19

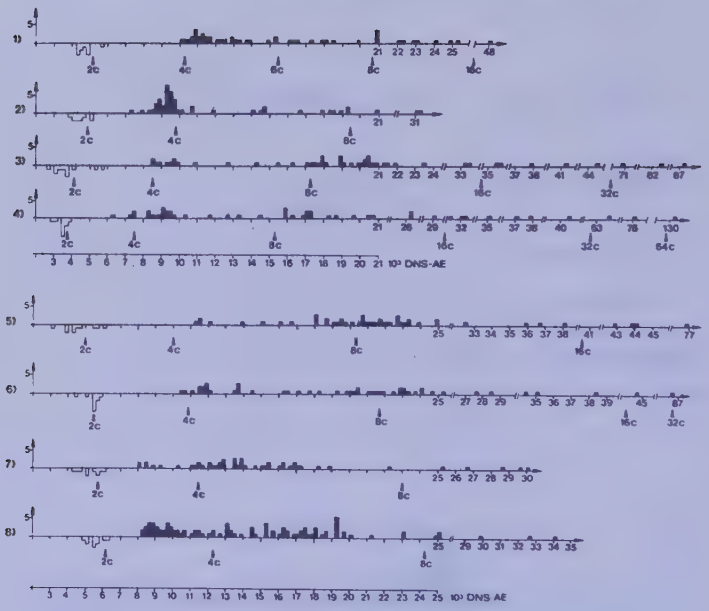
DNS-Histogramm eines verdächtigen Abstrichs (PAP IV) mit negativer Histologie (Oberflächengastritis)

20



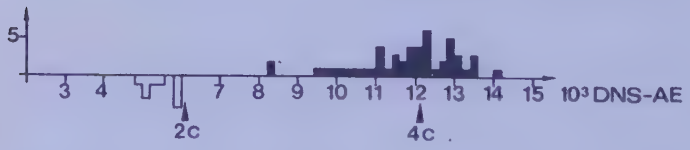
DNS-Histogramm bei einem Fall mit schwerer adenomatöser Dysplasie ("Borderline-lesion")

21



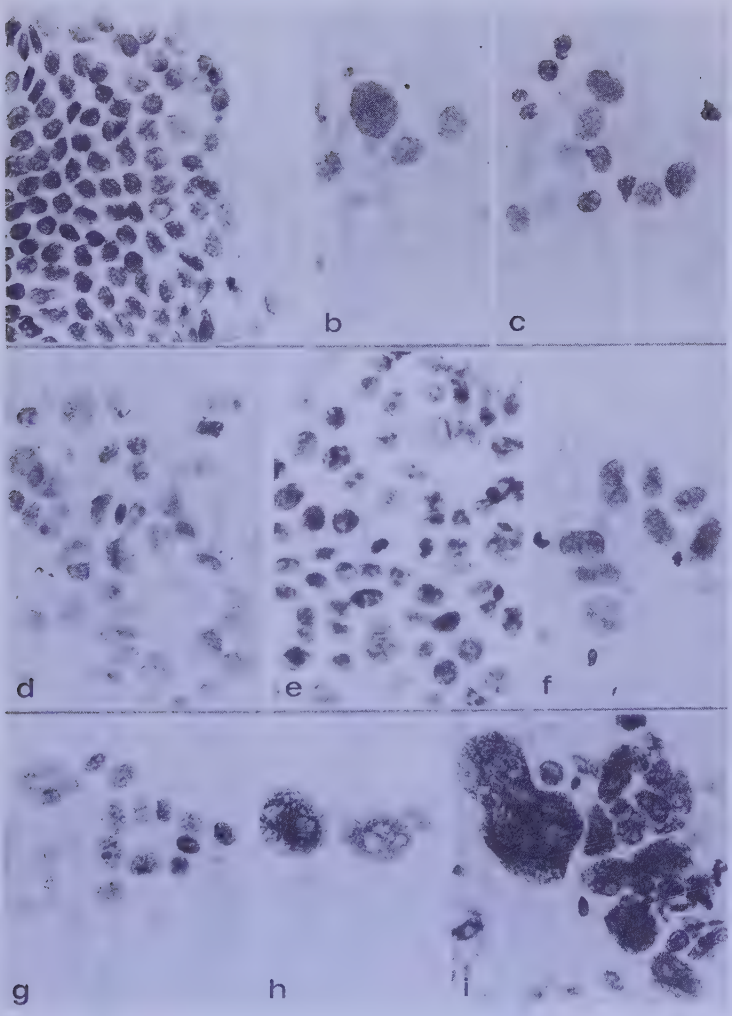
DNS-Histogramm bei 8 Fällen mit Magenkarzinom

22



DNS-Histogramm eines Magenlymphoms

23



24

TABELLE 1 Histologische Klassifikation der Magenschleimhautveränderungen

	Grad	Aktivität	Reaktive Hyperpl.	Metaplasie	Proliferative Veränderung
Chronische Oberflächengastritis (C O G)	leicht	exazerbiert			
	mässiggradig			fehlend	
	schwer	n. exazerbiert	leicht (H_1)		mittelgradige adenomatöse Dysplasie
Chronisch-atrophische Gastritis (C A G)	beginnend	exazerbiert	schwer (H_2)	enteral (komplett)	schwere adenomatöse Dysplasie (borderline lesion)
	mässiggradig			vorhanden	
				enterokolisch (inkomplett)	
	fortgeschritten	n.exazerbiert		pseudopylorisch	

REFLUXGASTROPATHIE

TABELLE 2 Mittelwerte der Kernabmessungen und Mitosezahl bei verschiedenen Läsionen der Magenschleimhaut

Kernlänge µm	Kernbreite µm	Fläche µm²	Mitosezahl	Histologische Diagnose
6.45 ± o.38	3.5o ± o.4o	17.73	6	normale Magenschleimhaut
8.83 ± 1.12	4.53 ± o.28	31.41	29	intestinale Metaplasie
7.93 ± o.59	4.16 ± o.42	25.9o	45	leicht reaktive Hyperplasie
8.86 ± 1.o2	4.77 ± o.49	32.51	55	schwere reaktive Hyperplasie
1o.88 ± 1.51	4.35 ± o.66	37.17	93	mittelgr. adenomatöse Dysplasie
11.41 ± o.91	4.66 ± o.22	41.76	115	schwere adenomatöse Dysplasie
1o.28 ± 1.9o	5.2o ± o.9o	41.98	121	intestinales Karzinom
9.o2 ± 1.48	6.o8 ± o.89	43.o7	125	diffuses Karzinom
9.15 ± 1.24	4.7o ± o.37	37.77	11	globoide Dysplasie
7.16 ± 1.o8	4.o7 ± o.84	22.88	71	Siegelringzellkarzinom

TABELLE 3 Mittelwert des DNS-Gehaltes und histologische Diagnose

DNS-Gehalt		Normal Magen	COG	COG +H_1	CAG	CAG +H_1	Reflux Gastrop.	CAG +H_2	Zytol. Pap.IV	Schwer aden.Dyspl.	Lymphom	Karz.	Total
Diploide Reihe	Hypodiploide	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
	Diploide	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
	Hyperdiploide	2	-	1	2	4	1	6	-	-	-	-	16
Tetraploide Reihe	Hypotetraploide	-	1	1	2	-	3	1	-	-	-	-	8
	Tetraploide	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Hypertetraploide	-	-	-	1	-	1	-	1	-	-	-	3
Zwischen > 4C und < 6C		-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	3
Zwischen > 6C und < 8C		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	3
> 8C		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	4
Total		5	2	2	5	4	5	7	1	1	1	8	41

TABELLE 4

	NORMAL	HYPERPL. I	HYPERPL. II	INTEST. MET.	GLOB. DYSPL.	ADEN.DYSPL.II	ADEN.DYSPL.III	INTEST. CA	DIFF.ANAPL.CA	SIEGELRING-ZELL-CA
NORMAL	-	+	+	+	+	+	+	++	+	Ø
HYPERPL. I	-	-	+	+	+	+	+	++	Ø	Ø
HYPERPL. II	-	-	-	Ø	Ø	+	+	+	Ø	+
INTEST. MET.	-	-	-	-	Ø	+	Ø	Ø	Ø	+
GLOB. DYSPL.	-	-	-	-	-	Ø	+	Ø	Ø	+
ADEN.DYSPL.II	-	-	-	-	-	-	Ø	Ø	Ø	+
ADEN.DYSPL.III	-	-	-	-	-	-	-	Ø	Ø	+
INTEST. CA	-	-	-	-	-	-	-	-	Ø	+
DIFF.ANAPL. CA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
SIEGELRINGZELL-CA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

+ ($P \leq 0.05$) ; ++ ($P < 0.0001$)

SIGNIFIKANZBERECHNUNGEN FÜR DIE KERNLÄNGE (SSPS-PROGRAMM) BEI VERSCHIEDENEN MAGENSCHLEIMHAUTVERÄNDERUNGEN.

TABELLE 5

	NORMAL	HYPERPL. I	HYPERPL. II	INTEST. MET.	GLOB. DYSPL.	ADEN.DYSPL.II	ADEN.DYSPL.III	INTEST. CA	DIFF.ANAPL.CA	SIEGELRING-ZELL-CA
NORMAL	-	+	+	+	+	+	+	+	+	Ø
HYPERPL. I	-	-	+	+	+	Ø	+	+	+	Ø
HYPERPL. II	-	-	-	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	+	Ø
INTEST. MET.	-	-	-	-	Ø	Ø	Ø	Ø	+	Ø
GLOB. DYSPL.	-	-	-	-	-	Ø	Ø	Ø	+	Ø
ADEN.DYSPL.II	-	-	-	-	-	-	Ø	+	+	Ø
ADEN.DYSPL.III	-	-	-	-	-	-	-	Ø	+	Ø
INTEST. CA	-	-	-	-	-	-	-	-	Ø	+
DIFF.ANAPL. CA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
SIEGELRINGZELL-CA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

+ ($p \leq 0.05$)

SIGNIFIKANZBERECHNUNGEN FÜR DIE KERNBREITE (SPSS-PROGRAMM) BEI VERSCHIEDENEN MAGENSCHLEIMHAUTVERÄNDERUNGEN.

8. Literaturverzeichnis

An-Foraker, S.H. and Vise, D.:
Cytodiagnosis of gastric carcinoma, linitis plastica type (diffuse, infiltrating, poorly differentiaded adenocarcinoma).
Acta Cytol. 25.4 : 361-366 (1981)

Atkin, N.B.:
Modal DNA value and chromosome number in ovarian neoplasia. A clinical and histopathologic assessment.
Cancer 27 : 1064-1073 (1971)

Atkin, N.B., Mattinson, G. and Baker, M.C.:
A comparison of the DNA content and chromosome number of fifty human tumors.
Brit. J. Cancer 20 : 87-101 (1966)

Atkin, N.B., Richards, B.M. and Ross, A.J.:
The desoxyribonucleic acid content of carcinoma of the uterus: An assessment of its possible significance in relation to histopathology and clinical course, based on data from 165 cases.
Brit. J. Cancer 13 : 773-787 (1959)

Barlogie, B., Johnston, D.A., Raber, M.N. and Drewinko, B.:
Prognostic implication of tumor ploidy and proliferative activity as measured by DNA flow cytometry.
Proc. an Assoc. Cancer Res. 22 : 335 (1981)

Baserga, R.:
Resting cells and the G_1 phase of the cell cycle.
J. Cell. Physiol. 95 : 377-386 (1978)

Bearzi, I. and Renaldi, R.:
Early gastric cancer : A morphologic study of 41 cases.
Tumori 68 : 223-233 (1982)

Bennetts, R., Stroehlein, J. and Barlogie, B.:
Ploidy determination by DNA flow cytometry of malignant and benign gastric tissue obtained by endoscopic biopsy.
Gastroenterology 76.5 : 1099 (1979)

Böhm, N. and Sandritter, W.:
DNA in human tumors : a cytophotometric study.
Curr. Topics in Path. 60 : 151-219 (1975)

Böhm, N. and Sandritter, W.:
Der Zellkern-DNS-Gehalt menschlicher Tumoren.
Med. Welt 27 : 1073-1076 (1976)

Boon, M.E., Kurver, P.J.H., Baak, J.P.A. and Thompson, H.T.:
The application of morphometry in gastric cytological diagnosis.
Virch. Arch. A Path. Anat. 393 : 159-164 (1981)

Borchard, F.:
Pathologische Anatomie des Magenkarzinoms.
Springer Verlag (im Druck)

Borchard, F.:
Gastric dysplasia.
Isto-cito-patologia 3/Supl; 89-92 (1981)

Borchard, F.:
Pathologische Anatomie der kolorektalen Karzinome.
MD - GBK - 37 : (1982)

Borchard, F., Mittelstaedt, A. and Kieker, R.:
Incidence of epithelial dysplasia after partial gastric resection.
Path. Res. Pract. 164 : 282-293 (1979)

Borchard, F., Mittelstaedt, A. und Stux, G.:
Dysplasien im Resektionsmagen und Klassifikatios-probleme verschiedener Dysplasieformen.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 63 : 250-257 (1979)

Borchard, F., Schacht, U., Palomba, P.P., Mahmut, H., Moschinski, D. und Mittelstaedt, A.:
Refluxgastropathie und Dysplasien im Resektiosmagen.
In : 100 Jahre Ulkus-Chirurgie. Hrsg.BÜNTE, H. und P. LANGHANS.
Urban & Schwarzenberg - München-Wien-Baltimore
253-256 (1982)

Borchard, F. and Schwermann, M.:
Classification of dysplasias in colorectal adenomas.
Verh. Dtsch. Krebsges. 3 : 227 (1982)

Cabre-Fiol, V. and Vilardell, F.:
Progress in the cytological diagnosis of gastric lymphom. A report of 32 cases.
Cancer 41 : 1456-1461 (1978)

Capurso, L., Teodori, L., Devite, R., Galloni, L., Tarquini, M., Mauro, F., Nervi, C. and Pallone, F.:
DNA content as a marker of pre-cancerous lesions of the digestive tract.
Gastroenterology 82.5 : 1029 (1982)

Casperson, T.:
Über den chemischen Aufbau der Strukturen des Zellkerns.
Scand. Arch. Physiol. Sup. 8 (1936).

Classen, M. and Rösch, W.:
Gastroscopy, biopsy and cytology in early detection of stomach cancer
In : Early gastric cancer - current status of diagnosis. Hrsg. von GRUNDMANN, E., H.GRUNZE und S.WITTE. 1.Aufl. Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag (1974).

Coelho, C.P. und Pfitzer, P.:
Zytophotometrische Bestimmung des DNS-Gehaltes von Zellkernen verschiedener Tumoren und ihrer Metastasen. Arch. Geschwulstforschung 43 : 217-238 (1974)

Correa, P.:
Chronic atrophic gastritis as a precursor of cancer.
In : Precancerous lesions of the gastrointestinal tract. Hrsg. P.SHERLOCK, B.C.MORSON, L.BARBARA und U.VERONESI. Raven-Press - New York, 145-153 (1983)

Danno, M.:
Statistical criteria for the cytology of gastric cancer. A proposal of distance index.
Acta Cytol. 20 : 466-468 (1975)

Dekker, W. and Tytgat, G.N.:
Diagnostic accuracy of fiberendoscopy in the detection of upper intestinal malignancy. A follow-up analysis.
Gastroenterology 73 : 710-714 (1977)

Deschner, E.E., Winawer, S.J. and Lipkin, M.:
Patterns of nucleic acid and protein synthesis in normal human gastric mucosa and atrophic gastritis.
Jour. of the National Cancer Inst. 48 : 1567-1574 (1972)

Födisch, H.J., Solding, G. und Frohn, A.:
Stellenwert der DNS-Fluoreszencytophotometrie in der Geschwulstpathologie.
MD - GBK - 41 : 39-42 (1983)

Gibel, W., Weiss, H., Schramm, T., Guetz, H.J. und Wolf, G.:
Untersuchungen über die Möglichkeiten einer Magenkrebsfrüh-und Differentialdiagnostik mittels impulszytophotometrie.
Arch. Geschwulstforschung 40.6 : 263-267 (1973)

Gilbert, P. and Pfitzer, P.:
Facultative polyploidy in endocrine tissues.
Virch. Arch. B Cell. Path. 25 : 233-243 (1977)

Grigioni, W., Miglioli, M., Santini, D., Vanzo, M., Piccaluga, A. and Barbara, L.:
Histochemistry of mucins and carcinogenic sequence : A study of some gastric and colorectal lesions.
In : Precancerous lesions of the gastrointestinal tract.
Hrsg. P.SHERLOCK, B.C.MORSON, L.BARBARA, and U.VERONESI.
Raven-Press - New York, 127-135 (1983)

Grundmann, E.:
Vorstadien des Magenfrühkarzinoms.
Zbl. allg. Path. 119 : 455-456 (1975 a)

Grundmann, E.:
Histologische Typen und möglich Vorstadien des Magenfrühkarzinoms.
Beitr. Path. 154 : 256-280 (1975 b)

Grundmann, E.:
Early gastric cancer - today
Path. Res. Pract. 162 : 347-360 (1979)

Inokuchi, K., Kodama, Y., Sasaki, O., Kamegawa, T. and Okamura, T.:
Differentiation of growth patterns of early gastric carcinoma determined by cytophotometric DNA analysis.
Cancer 51 : 1138-1141 (1983)

Inui, N. and Oota, K.:
DNA content of human tumor cell cucleus : A study on gastric carcinoma, with special reference to its histological features.
Gann 56 : 567-574 (1965)

Keighley, M.R.B., Thompson, H., Moore, J., Hoare, A.M., Alla, R.N. and Dykes, P.W.:
Comparison of brusch cytology before or after biopsy for diagnosis of gastric carcinoma.
Br. J. Surg. 66 : 246-247 (1979)

Kline, T.S. and Goldstein, F.:
The role of cytology in the diagnosis of gastric lymphom.
American J. Gastroenterology 62/3 : 193-198 (1974)

Kreidler, J.:
Preparation of solid tumors of the head and neck for pulse-cytophotometry.
Pulse-Cytophotometry 162-174 (1976)

Krug, H.:
Impulse cytophotometric investigations on tumor material.
Arch. Geschwulstforschung 46.2 : 110-115 (1976)

Krug, H.:
The caracterization of human tumors by pulse-cytophotometry.
Cell. Mol. Biol. 22/3-4 : 309-312 (1977)

Krug, H.:
Pulse cytophotometric measurements on tumor cell suspensions and exfoliative material.
Archiw. Geschwulstforschung 48.2 : 145-149 (1978)

Lauren, P.:
The two histological main types of gastric carcinoma : diffuse and so-called intestinal type carcinoma.
Acta Pathol. Mic. Scand. 64 : 31-49 (1965)

Ming, S.C.:
Dysplasia of gastric epithelium.
Front. Gastrointest. Res. 4 : 164-172 (1979)

Nagayo, T.:
Histological diagnosis of biopsied gastric mucosa with special reference to that of borderline lesions.
In : Early gastric cancer,
Hrsg. MURAKAMI, T.
Gann Monogr. Cancer Res. 11 : 245-256 (1972)
Univ. Park Press - Baltimore-London-Tokio.

Nagayo, T.:
Precancerous changes of the stomach from the aspect of dysplasia of the gastric mucosa : Histological study.
In : Precancerous lesions of the gastrointestinal tract.
Hrsg. P.SHERLOCK, B.C.MORSON, L.BARBARA aund U.VERONESI.
Raven-Press - New York, 115-126 (1983)

Oehlert, W.:
Das Frühkarzinom des Magens.
2. Teil Path.Allg.Med. 50, 907 (1974)

Oehlert, W.:
Klinische Pathologie des Magen-Darm-Traktes.
Histologische Diagnose und Differentialdiagnose am gastroenterologischen Biopsiematerial.
Schattauer Verlag, Stuttgart-New York, 87 (1978)

Oehlert, W.:
Biological significance of dysplasias of the epithelium and of atrophic gastritis.
In : Gastric cancer.Hrsg.HERFARTH, C.H.and P.SCHLAG.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 91-104 (1979)

Oehlert, W., Henke, M., Strauch, M. und Keller, P.:
Die Dysplasien der Magenschleimhaut, ihre Pathogenese und ihre klinische Bedeutung.
Therapiewoche 28 : 4966-4978 (1978)

Ojima, Y., Inui, N. and Takayama, S.:
Studies on the DNA content and the chromosomes in seven cases of human primary gastric carcinoma.
Gann 53 : 123-128 (1962)

Oota, K. and Sobin, L.:
Histological typing of gastric and oesophageal tumors.
Int. Histological Classification of Tumors.
Vol.18 WHO, Geneva (1977)

Petrova, A.S., Subrichina, G.N., Tschistjakova, O.V., Lukina, T.A., Weiss, H. and Wildner, G.:
Flow cytofluorometry, cytomorphology and histology in gastric carcinoma.
Oncology 37.5 : 318-324 (1980)

Petrova, A.S., Subrichina, G.N., Tschistjakova, O.V., Rottenberg, W.I., Weiss, H., Gutz, H.J., Steenbeck, L. and Wildner, G.P.:
Flow cytometry, cytomorphology, histology and autoradiography in human gastric hyperplastic polyps and the surrounding mucosa.
Oncology 39.5 : 308-313 (1982)

Pfitzer, P.:
Die Charakterisierung von Tumorzellpopulation durch DNS-Messungen.
Zbl. All. Path. 119 : 457 (1975)

Pfitzer, P.:
Analysis of tumor cell populations by DNA cytophotometry.
Proc.Third.Int.Symp. Detection Prevention of Cancer, Marcel Dekker-New York : 1067-1080 (1977)

Pfitzer, P.:
The Karyological basis of atypia.
Path. Res. Pract. (Im Druck)

Pfitzer, P. and Pape, H.D.:
Characterization of tumor cell populations by DNA-Measurements.
Acta Cytol. 17 : 19 (1973)

Pfitzer, P. and Pape, H.D.:
Investigation of DNA-Content of leukoplakia cells of the oral mucosa.
Jour.max.fac.Surg. 3 : 119-124 (1975)

Pfitzer, P. und Schalbruch, R.:
Messungen der DNA in den Zellkernen maligner Primärtumoren mit dem Durchfluss-zytophotometer. (1978)
Wegen Todesfall nicht beendete Dissertation.

Pfitzer, P., Vyska, K. und Stecher, G.:
Zur Analyse von DNS-Histogrammen durch Computer.
Beitr. Path. 159 : 157-185 (1976)

Prolla, J.C. and J.B. Kirsner:
Handbook and atlas of gastrointestinal exfoliative cytology.
1.Aufl. Chicago-The University of Chicago Press (1972)

Riemann, J.F., Schmidt, H. and Hermaneck, P.:
Comparative morphologic and morphometric analysis of the borderline lesion of the antral mucosa of the stomach.
In : Precancerous lesions of the gastrointestinal tract.
Hrsg. P.SHERLOCK, B.C.MORSON, L.BARBARA and U.VERONESI.
Raven-Press - New York, 137-144 (1983)

Rilke, F., Pilotti, S. and Clemente, C.:
Cytology of non-Hodgkin's malignant lymphomas involving the stomach.
Acta Cytol. 22 : 71-79 (1978)

Rösch, W., Hartwich, C., Elster, K. and Ottenjann, R.:
Gastric lymphom.
Endoscopy 3 : 28-33 (1971)

Rösch, W. und Elster, K.:
Das Gastroenterologische Kompendium. Bd.1
Verlag Gerhard Witzstrock - Baden-Baden - Brüssel - Köln - New York (1977)

Saase-Hoppe, E.:
DNS-Werte in Fällen leichter und mittelschwerer Dysplasie des Portioepithels.
Medizinischen Fakultät der Univ. Düsseldorf (1984)

Sandritter, W.:
Zytophotometrische Methoden zur Abgrenzung normaler und malignen Zellen.
Verh. Dtsch, Krebsges. (1978)

Sandritter, W.:
Über den Nukleinsäurestoffwechsel in Plattenepithel-und kleinzelligen Bronchialkarzinomen.
Frankf. Z. Path. 63 : 387-422 (1952)

Sandritter, W.:
Über den Nukleinsäuregehalt in verschiedenen Tumoren.
Frankf. Z. Path. 63 : 423-446 (1952)

Schade, R.O.K.:
The borderline between benign and malignant lesions in the stomach.
In : Early gastric cancer - current status of diagnosis.
Hrsg. von GRUNDMANN, E., H.GRUNZE und S.WITTE. 1.Aufl.
Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag (1974)

Schumann, J.:
Persönlich Mitteilung (1984)

Schumann, J., Zante, J. and Göhde, W.:
Aneuploidies in solid human tumors.
Third Internat. Symp.
Pulse-Cytophotometry Part. III : 447-457(1978)

Schwabe, M. und Wiendl, H.J.:
Die Bedeutung der Impulszytophotometrie für Früherkennung benigner und maligner Erkrankungen der Magenschleimhaut.
Münch. Med. Wochenschr. 116.19 : 1005-1008 (1974)

Schwermann, M. und Borchard, F.:
Morphometrische Untersuchungen an Adenomen mit verschiedenen Dysplasiegrad sowie an Adenokarzinomen des Dickdarmes.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 63 : 670 (1979)

Segura, D.I. and Montero, C.:
Histochemical characterization of different types of intestinal metaplasia in gastric mucosa.
Cancer 52 : 498-503 (1983)

Sipponen, P., Kekki, M. and Siurala, M.:
Atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia in gastric carcinoma.
Cancer 52 : 1062-1068 (1983)

Sprenger, E. and Witte, S.:
The diagnostic significance of nuclear DNA measurement in cytology smears of benign and malignant lesions.
Path. Res. Pract. 163.2 : 148-157 (1978)

Sprenger, E. and Witte, S.:
The diagnostic significance of flow cytometric nuclear DNA measurement in gastroscopic diagnosis of the stomach.
Path. Res. Pract. 169.3-4 : 269-275 (1980)

Sprenger, E., Witte, S. and Schade, E.:
The differential diagnostic role of nuclear DNA contents in gastric cytology.
In : Early gastric cancer - current status of diagnosis.
Hrsg. von GRUNDMANN, E., H. GRUNZE und S.WITTE. 1.Aufl.
Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag (1974)

Stecher, G., Bloemertz, H. und Pfitzer, P.:
Sarkom 180 : Wachstum und Regression Vergleichende Messungen mit dem Impuls-und Scanningzytophotometer, sowie histologische, zytologische und autoradiographische Untersuchungen.
Beitr. Path. 158 : 255-286 (1976)

Unger, K.M., Raber, M., Bedrossian, C.W.M., Stein, D. and Barlogie, B.:
Analysis of pleural effusions using automated flow cytometry.
Cancer 52 : 873-877 (1983)

Vyska, K., Pfitzer, P. und Kraushaar, J.:
Computeranalyse von DNA-Histogrammen.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 61 : 479 (1977)

Weiss, H.:
Some remarks about the selection of an appropriate fluorochrome for impulse cytophotometric investigation in stomach cells in regard to the diagnostic value.
Arch. Geschwulstforschung 47.8 : 743-747 (1977)

Weiss, H., Heinz, U. and Wildner, G.P.:
The influence of heparin on DNA-distribiution patterns of gastric mucosa as obtained by flow cytometry.
Arch. Geschwulstforschung 50.2 : 119-124 (1980)

Weiss, H., Heinz, U., Nissen, E. and Gutz, H.J.:
Sensitivity of chromatin to heparin in chronic atrophic gastritis in carcinoma free and carcinoma bearing stomach as revealed by flow cytometry.
Arch. Geschwulstforschung 51.1 : 87-95 (1981)

Weiss, H. Wildner, G.P., Gutz, H.J. Ebeling, K., Steinhoff, G. and Tanneberger, S.:
DNA distribuition patterns of preneoplastic cells and their interpretation. Stomach and cervix uteri.
Oncology 38.4 : 210-218 (1981).

Wiendl, H.J., Schwabe, M., Becker, G. and Kowatsch, J.:
Feulgen - Cytophotometric studies of gastric mucosal smear in malignant and benign diseases of the stomach.
Acta Cytol. 18.3 : 222-230 (1974)

Witte, S. :
Gastroenterological cytodiagnosis.
Acta Hepatogastroenterol. Stuttgart 22.3 : 137-139 (1975)

Witte, S.:
Die Bedeutung der Zytologie bei der Diagnostik nicht-maligner Schleimhautveränderungen des Magens.
Arch. Geschwulstforschung 47.8 : 748-754 (1977)

Witte, S.:
Magenzytologie
Das gastroenterologische Kompendium. Bd.5
Verlag Gerhard Witzstrock, Baden-Baden - Brüssel - Köln - New York (1978)

Witte, S.:
Current status and possible developement of endoscopic brush cytology.
Z. Gastroenterol.17.2 :71-78 (1979)

Yoshii, T., Marino, T. und Fujimori, T.:
Morphologischer Typ des Frühkarzinoms und sein Wachstumsgeschwindigkeit.
In : Das Magenkarzinom
Hrsg. BEGER, H.G., W.BERGMANN und H.OSHIMA.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart-New York, 60-67 (1980)

Zank, M. and Krug, H.:
Cytophotometric determinations of DNA in primary tumors and metastases.
Arch. Geschwulstforschung 36.4 : 343-359 (1970)

Zante, J., Schumann, J., Barlogie, B., Göhde, W.and Büchner, B.:
New preparating and staining procedures for specific and rapid analysis of DNA distribuitions.
Pulse-Cytophotometry 97-106 (1976)

L e b e n s l a u f

Am 14. März 1952 wurde ich als jüngstes von drei Kindern des Beamten Dorcemar de Souza Barreto und seiner Ehefrau Cerenita, geborene Cruz, in Caxias do Sul, Brasilien, geboren. Im Jahre 1958 erfolgte die Einschulung in die Grundschule Escola Normal Duque de Caxias, die ich bis 1962 besuchte. Von 1963 bis 1970 besuchte ich das Colégio Estadual Cristóvão de Mendoza und absolvierte dort 1970 die Abschlussprüfung.

Im Jahre 1971 nahm ich an einem Vorbereitungskurs für die Aufnahmeprüfung zum Medizinstudium teil, die ich im gleichen Jahre ablegte.

Vom Jahre 1972 bis 1977 studierte ich Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät des CCBS der Universität Caxias do Sul, Brasilien. Während des medizinischen Kurses habe ich als Hilfskraft im Fach Histologie und Embryologie (1973-1974) sowie im Fach Pathologische und Physiologische Anatomie (1976-1977) gearbeitet.

Vom Jahre 1973 bis 1974 war ich Vorsitzender bei der Versammlung der Morphologischen Wissenschaft des CCBS der Universität Caxias do Sul.

Am 3. Dezember 1977 heiratete ich meine Frau Rosa, geborene Oliveira.

In den Jahren 1978 und 1979 war ich wissenschaftlicher Assistent im Fachbereich Pathologie an der Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Pôrto Alegre, Brasilien.

Seit August 1979 bin ich Lehrer an der Medizinischen Fakultät des CCBS der Universität Caxias do Sul für die Fächer Pathologische und Physiologische Anatomie sowie Histologie und Embryologie.

Seit Juni 1982 bin ich als Stipendiat der brasilianischen Stiftung "Conselho Nacional de Desenvolvimento Cientifico e Tecnológico - CNPq." am Pathologischen Institut der Universität Düsseldorf.